



Acizii grași cetilați îmbunătățesc funcția genunchiului la pacienții cu osteoartrită

J Rheumatol 2002;29:1708-12

ROBERT HESSLINK Jr, DAVID ARMSTRONG III, M.V. NAGENDRAN, SRINAN SREEVATSAN, and
RAJ BARATHUR

REZUMAT.

Obiectiv. Stabilirea beneficiilor aduse de acizii grași cetilați (CFA) asupra amplitudinii articulare și a funcției genunchiului la pacienții cu osteoartrită (OA).

Metode. Șaizeci și patru de pacienți cu osteoartrită cronică a genunchiului au fost evaluați inițial și la 30 și 68 de zile după consumarea oricărui placebo (ulei vegetal; n = 31) sau CFA (CeladrinTM; n = 33). Evaluările au inclus opinia medicului, amplitudinea articulară a genunchiului cu goniometrie și indicele algofuncțional Lequesne (LAI).

Rezultate. După 68 de zile, pacienții tratați cu CFA au prezentat o creștere semnificativă ($p < 0.001$) a flexiei genunchiului ($10,1^\circ$) comparativ cu pacienții care primiseră placebo ($1,1^\circ$). Niciunul dintre grupuri nu a prezentat îmbunătățirea extensiei genunchiului.

Răspunsurile pacienților la LAI au indicat o tendință semnificativă ($p < 0,001$) către îmbunătățirea funcțională pentru grupul CFA (-5,4 puncte) după 68 de zile comparativ cu o îmbunătățire modestă la nivelul grupului care a primit placebo (-2,1 puncte).

Concluzie. Comparativ cu placebo, CFA oferă o îmbunătățire la nivelul amplitudinii articulare și a întregii funcții a genunchiului la pacienții cu osteoartrita genunchiului. CFA poate fi o alternativă la utilizarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene pentru tratarea OA.

From Hesslink Ventures and ClinCyte, San Diego, California, USA, and the Medical Center, Manipal, India.

Supported in part by a research contract awarded to ClinCyte by Imagenetix, Inc., San Diego, CA, USA.

R. Hesslink Jr, ScD; D. Armstrong III, PhD, Hesslink Ventures; M.V. Nagendran, MD, Medical Center, Manipal; S. Sreevatsan, PhD; R. Barathur, PhD, ClinCyte.

Address reprint requests to Dr. R. Hesslink Jr, PO Box 501691, San Diego, CA 92150. Submitted July 27, 2001; revision accepted February 14, 2002.

Compoziția acizilor grași alimentari este importantă pentru prevenirea bolilor cronice¹⁻⁴. Rezultatele cercetărilor epidemiologice indică faptul că persoanele consumatoare de alimente bogate în uleiuri de pește au o incidență mai mică a bolilor cardiovasculare²⁻⁴. Ulterior s-a demonstrat că acidul eicosapentaenoic (EPA) este componenta principală a uleiurilor de pește care oferă acest beneficiu de protecție. Acidul EPA, un precursor eicosanoid, împreună cu acidul docosahexaenoic (DHA) sunt acizi grași polinesaturați Omega-3⁵⁻⁷. Cercetările epidemiologice și cele clinice indică faptul că persoanele cu artrită reumatoidă (AR), beneficiază, de asemenea, de suplimentarea alimentară cu EPA și DHA⁸⁻¹¹, deși rezultatele au fost variabile. Recent s-a demonstrat că un acid gras monosaturat cetilat (de exemplu, acidul miristic) a conferit protecție împotriva artritei induse la șobolani¹². Cu toate acestea, mecanismul de acțiune nu a fost stabilit. Un studiu recent a sugerat faptul că acidul miristic poate acționa prin inhibarea 5-lipoxigenazei¹³, un puternic mediator al inflamației¹⁴.

Incidența osteoartritei (OA) este în creștere în rândul persoanelor în vârstă¹⁵. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitorii COX-2 sunt tratamente utilizate frecvent; cu toate acestea, utilizarea pe termen lung a acestor agenți poate duce la efecte adverse semnificative¹⁶⁻²¹. Există o nevoie de produse alternative de care să beneficieze pacienții cu OA, fără efecte secundare nocive. Recent au apărut mai multe produse care conțin ulei cetil-miristoleat. Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii bine controlate pentru a investiga eficacitatea acestora. Noi am investigat beneficiile clinice ale unui amestec de acizi grași mononesaturați cetilați pe un grup de pacienți cu osteoartrita genunchiului. Am emis ipoteza că acești pacienți ar putea beneficia de îmbunătățirea amplitudinii articulare a genunchiului și a stării clinice pe baza chestionarului referitor la Indexul Algodunctorial Lequesne (LAI)²².

MATERIALE ȘI METODE

Pacienții și acordul. Două clinici medicale s-au înscris pentru recrutarea de pacienți în cadrul unui studiu OA aprobat de către Spitalul Maiya IRB din Bangalore, India. Dintre cei 86 de pacienți care și-au manifestat interesul, 66 de pacienți au fost selectați ca urmare a diagnosticului de OA a genunchiului (placebo: n = 33; CFA: n = 33). Osteoartrita genunchiului a fost diagnosticată cu ajutorul recomandărilor Colegiului American de Reumatologie²³ făcute de către medicul curant și confirmate de către investigatorul clinic (MVN).

Studiu. Subiecții au fost ordonați aleator pentru a studia intervenția. Subiecții și anchetatorii au avut datele personale ascunse în momentul distribuirii tratamentului. Pentru participanții la studiul orb au fost folosite capsule moi din gel de culoarea chihlimbarului identice în formă și mărime. Pacienții au fost rugați să consume 6 capsule pe zi, cu zile de recuperare permise pentru dozele ratate. Subiecții au fost rugați să consume 3 capsule dimineața și 3 seara (total = 408 capsule).

După evaluarea clinică inițială, pacienții au fost rugați să-și mențină dieta de zi cu zi, precum și rutina medicamentoasă. Subiecții care au primit medicamente pentru alte afecțiuni au fost rugați să-și mențină regimul de administrare curent. În plus, pacienții care luau la momentul respectiv medicamente pentru osteoartrita genunchiului au fost rugați să-și continue tratamentul (Tabelul 1). Pacienții care nu au putut respecta această cerință au fost eliminați din studiu. Pacienții au revenit după 30 de zile pentru a doua evaluare clinică și după 68 de zile pentru evaluarea finală.

Evaluarea clinică. Pacienții au fost evaluați cu privire la măsurile de bază pe parcursul a 3 vizite (de referință, ziua 30 și ziua 68) la clinica principală. Un investigator clinic (MVN) a intervievat și a evaluat fiecare pacient prin examinare fizică. S-au înregistrat observații cu privire la durere, rigiditate și disconfort. Pacienții au fost rugați să stea culcați pe spate pentru evaluarea amplitudinii articulare a genunchiului și în timp ce stăteau în poziția culcat, pacienților li s-a cerut să întindă ambele picioare. Pacienții au fost apoi rugați să îndoiească fiecare genunchi, pe cât posibil, până la disconfort. Unghiul a fost apoi măsurat cu ajutorul unui goniometru standard, cu măsurare rotunjită în adăugiri de 5° (de exemplu, 72° rotunjit la 70° și 83,5° rotunjit la 85°).

Ulterior, pacienții au fost supuși unei serii de întrebări. Același membru al personalului s-a întâlnit cu pacientul în timpul fiecărei vizite. Aceste întrebări au fost luate din LAI, care a fost folosit în mod semnificativ în studiile din Europa asupra OA din 1980. Practic, LAI cuprinde 3 părți, cu un număr total de 10 întrebări și un număr total de 24 de puncte (Anexă). Prima parte se referă la durere și disconfort (8 puncte), a doua parte se referă la distanța de mers pe jos (8 puncte), iar a treia parte abordează funcția fizică (8 puncte).

Intervenție alimentară. Pacienții din grupul placebo au primit capsule cu conținut de 500 mg de lecitină de soia

(ADM Company, Decatur, IL, Statele Unite ale Americii). Grupul de tratament a primit capsule care conțineau 350 mg Celadrin™ (Imagenetix Inc, San Diego, CA, Statele Unite ale Americii), 50 mg de lecitină de soia și 75 mg de amestec de ulei de pește standard cu un total de Omega-3 de concentrație 37%, cu EPA 17,56 % și 12,63% DHA (Arista Industries, Wilton, CT, Statele Unite ale Americii). Celadrin™ este un amestec de ulei de măsline (30%) și acizi grași (Cetil-miristoleat, cetil miristat, cetil palmitoleat, cetil laurat, cetil palmitat, cetil oleat).

Analize statistice. Date demografice și referitoare la flexia genunchiului au fost analizate cu ajutorul testului ANOVA cu măsuri repetate (JMP, SAS Inc., Cary, NC, Statele Unite ale Americii). Răspunsurile la chestionarul LAI au fost analizate folosind o analiză în sens unic a variației prin asumarea datelor continue și o regresie ordinală logistică, care estimează probabilitatea cumulativă de a fi la sau sub nivelul de răspuns al fiecărui individ. Toate statisticile au fost bilaterale și semnificația a fost stabilită la $p < 0,05$.

REZULTATE

Variatatea de medicamente luate în timpul studiului a fost similară între cele două grupuri (Tabelul 1). Cele 2 grupuri au fost similare cu privire la măsurile de bază referitoare la vârstă, greutate, înălțime și sex. Istoricul osteoartritei a fost diferit în mod semnificativ între cele 2 grupuri ($p < 0,004$) (Tabelul 2). Doi pacienți au fost eliminați din grupul placebo, din cauza unor probleme de conformitate.

Tabelul 1. Rezumatul medicamentelor administrate pacienților în timpul perioadei de studiu

Medicații	Grupul CFA Grupul Placebo	
	(n)	(n)
Aspirină	6	5
Ibuprofen	8	8
Ketoprofen	6	7
Celecoxib	3	0
Nimesulid	1	6
Diclofenac	3	4
Niciunul	6	1

Tabelul 2. Datele demografice ale pacienților (date prezentate ca medie ± deviație standard).

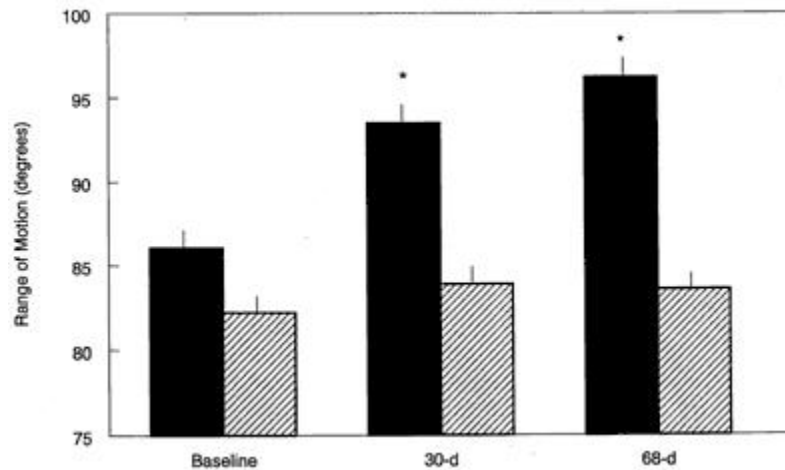
	Grupul CFA Grupul Placebo	
	n = 33	n = 31
Vârstă (ani)	58,1 ± 6,3	55,5 ± 6,8
Greutate (kg)	74,8 ± 9,0	78,0 ± 8,1
Înălțime (cm)	163,3 ± 8,5	166,10 ± 8,4
M:F	22:11	17:14
Ani de osteoartrită *	6,94 ± 1,89	5,54 ± 1,84

* Diferență semnificativă ($p < 0.004$).

Examenul fizic efectuat de către investigatorul clinic a arătat îmbunătățiri minime la nivelul de umflare pe parcursul studiului. Cincisprezece la sută din grupul CFA au înregistrări reduceri la nivelul de umflare, comparativ cu zero în grupul placebo. În grupul CFA 58% dintre pacienți au prezentat o reducere a durerii,

comparativ cu 32% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Niciunul dintre grupuri nu a prezentat modificări la nivel de rigiditate matinală.

S-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă ($p < 0,001$) la nivelul flexiei genunchiului (Imaginea 1) pentru grupul CFA în zilele 30 și 68, în timp ce întinderea genunchiului a rămas neschimbată pentru ambele grupuri. Analiza de putere efectuată pe baza schimbărilor observate în flexia genunchiului a arătat că un număr minim de 12 pacienți pe grup ar fi detectat o diferență de $3,7^\circ$ între grupuri cu putere de 90% ($\alpha = 0.05$, two-tailed).



Imaginea 1. Categoria de mișcare a genunchiului la pacienții care consumă suplimente de acizi grași cetilați timp de 68 de zile. Datele reprezentate ca medie ± SE. *Diferență semnificativă ($p < 0,001$) comparativ cu placebo.

LAI a clasificat ambele grupuri de tratament ca având inițial OA extrem de severă ($LAI > 14$). [Tabelul 3](#) prezintă răspunsul mediu al subiecților LAI. Atunci când au fost analizate ca date continue, toate cele 4 categorii de răspuns au scăzut semnificativ ($p < 0,001$ față de valoarea inițială), pentru grupul CFA în ziua 68. Acest lucru nu a fost observat în grupul placebo. Mai mult, interacțiunea cu tratamentul a fost semnificativă pentru categoria de durere ($p < 0,049$), însă nu și pentru distanță sau activitate. Categoria totală a propus o îmbunătățire în grupul CFA comparativ cu grupul placebo ($p < 0,055$). Analiza de putere a datelor observate în ziua 68 zile a relevat o putere de 61% ($\alpha = 0,05$, two-tailed). Pentru a atinge puterea de 90% din datele observate, ar fi nevoie de 66 subiecți pe grup.

Tabelul 3. Indexul algofuncțional Lequesne în osteoartrita genunchiului. Fiecare valoare, medie ± SE, reprezintă suma medie a întrebărilor Lequesne pentru toți subiecții din fiecare grup. Gama mediilor este în paranteze. Grupul CFA a înregistrat o îmbunătățire care a dus la un răspuns total mai scăzut comparativ cu grupul placebo.

	Grupul CFA			Grupul Placebo		
	Nivel de referință	Ziua 30	Ziua 68	Nivel de referință	Ziua 30	Ziua 68
Total	15,6 ± 0,6 (14,4-16,7)	10,6 ± 0,7 (9,0-12,0)	10,2 ± 0,7* (8,7-11,8)	15,8 ± 0,7 (14,3-17,3)	13,7 ± 1,07 (11,5-15,9)	13,7 ± 1,07 (11,5-16,0)
Durere	6,0 ± 0,1 (6,0-6,4)	4,0 ± 0,3 (3,3-4,7)	3,9 ± 0,3** (3,2-4,6)	6,1 ± 0,2 (5,6-6,6)	5,1 ± 0,4 (4,2-6,0)	5,1 ± 0,4 (4,2-6,0)
Mers	4,7 ± 0,3 (4,1-5,4)	3,5 ± 0,3 (2,9-4,1)	3,4 ± 0,3 (2,7-4,0)	4,9 ± 0,3 (4,2-5,6)	4,6 ± 0,4 (3,8-5,4)	4,6 ± 0,4 (3,8-5,3)
Activitate	4,6 ± 0,2 (4,1-5,1)	3,5 ± 0,3 (2,5-3,7)	3,1 ± 0,3 (2,5-3,7)	4,8 ± 0,2 (4,2-5,2)	4,2 ± 0,3 (3,6-4,8)	4,2 ± 0,3 (3,5-4,8)

* $p < 0.055$; ** $p < 0.049$ determinat prin analiza în sens unic a variației cu măsuri repetate.

LAI a fost analizat ulterior cu privire la datele discontinue folosind regresia ordinală logistică. Aceasta tehnică permite stabilirea estimărilor de probabilitate pentru răspunsurile observate până la cele așteptate. Estimările de probabilitate prezentate în Tabelul 4 reflectă interacțiunea tratamentului dintre grupuri de la momentul inițial și ziua 68. Toate întrebările au obținut estimări de probabilitate mai mică de 0,05, cu excepția cazurilor când pacienții au răspuns la întrebarea cu privire la durere după ce au stat în picioare. Aceste date arată că, în ansamblu, grupul CFA avut tendința de a produce o mai mare influență pozitivă asupra percepției pacientului așa cum s-a constatat din răspunsurile individuale la fiecare întrebare.

Tabelul 4. Estimări de probabilitate pentru indicele algofuncțional Lequesne.

Întrebare*	Estimări variabile**	Greșeală standard	Probabilitate
Noaptea	0,987	0,170	< 0,0001
Rigiditate matinală	0,181	0,160	< 0,0057
Durere după stat în picioare	0,591	0,338	> 0,08
În timpul mobilizării	0,410	0,148	< 0,0056
Ridicare	0,486	0,173	< 0,005
Distanță maximă	0,554	0,145	< 0,0001
Urcatul scărilor	0,340	0,194	< 0,0388
Coborâtul scărilor	0,424	0,154	< 0,0057
Capacitate de a sta ghemuit	0,381	0,153	< 0,0128
Mers neregulat	0,819	0,204	< 0,0001

* Consultați Anexa pentru întrebările Lequesne integrale, ** În modelul ordinal, datele sunt ajustate la probabilitățile de răspuns cumulative din funcția de distribuție logistică a unui model linear folosind probabilitatea maximă. Indicatorii de probabilitate sunt furnizați pentru întregul model. Estimările de probabilitate de mai sus testează diferențele dintre acei subiecți care au primit CFA și cei care au primit placebo.

EXAMINARE

Diehl și May¹² au raportat în 1994 că acidul gras cetilat, acidul miristic cetilic, are capacitatea de protecție semnificativă împotriva artritei adjuvante induse la șobolani. Deși multe produse care conțin acid miristic cetilic sunt disponibile în prezent, nu există dovezi bazate pe cercetare cu privire la eficacitatea acestora. Studiul nostru controlat cu placebo documentează beneficiile clinice ale unui amestec de acizi grași mononesaturați cetilați pentru tratamentul pacienților cu osteoartrită a genunchiului. Amestecul folosit în acest studiu a constatat în acizii grași mononesaturați cetilați, cu valorile nominale ale uleiului de pește și cele ale uleiului de măsline folosite pentru suspensie. Pacienții tratați cu CFA au prezentat îmbunătățiri în flexia și funcția genunchiului măsurate prin LAI.

Studiile epidemiologice au furnizat datele inițiale care au evidențiat valoarea uleiurilor de pește marin în tratamentul afecțiunilor cronice¹⁻⁷. Date semnificative indică beneficiile uleiului de pește pentru AR, însă există puține informații cu privire la tratamentul osteoartritei. Motivul pentru suplimentarea cu ulei de pește este faptul că acești acizi grași modifică conținutul de lipide al fosfolipidelor membranare și reduc producția de eicosanoide care mediază inflamația. Uleiurile de pește reduc, de asemenea, sinteza de citokine și suprimă activarea celulelor^{7,24}. Este general recunoscut faptul că un minim de 3 g / zi de EPA și DHA este necesar pentru a obține beneficiile așteptate²⁵, deși a fost sugerat că un nivel de 2,25 g / zi de EPA și DHA poate manipula compoziția acid-neutrofilă²⁶. Deoarece subiecții noștri au primit doar 0,45 g / zi de ulei de pește, uleiul de pește a avut, probabil, un rol foarte scăzut în producerea beneficiilor obținute de pacienții noștri.

Acizi grași mononesaturați ca uleiul de măsline s-au dovedit a inhiba activarea endotelială^{27,28} și a reduce timpul de

reacție a țesutului la citokine²⁹⁻³¹. În plus, acidul miristic cetilat conferă protecție în artrita indusă cu adjuvante. În timp ce mecanismul de acțiune pentru acidul miristic cetilat merge dincolo de domeniul de aplicare al acestei discuții, un studiu recent în care s-a folosit un extract de palmier pitic (*Serenoa repens*) a demonstrat că se poate induce moartea celulelor în celulele prostatei umane¹³. Componenta principală a acestui extract pare să fie acidul miristic iar autorii au speculat că această apoptoză poate fi cauzată de formarea ceramidelor *de novo* și / sau de inhibarea 5-lipoxigenazei. Această inhibare a 5-lipoxigenazei ar putea explica în parte acțiunea acidului miristic și a formei sale cetilate în studiul nostru. Produsele secundare ale 5-lipoxigenazei sunt mediatori puternici ai inflamației și ai reacțiilor alergice^{14,32}. Într-adevăr, a fost propus încă din 1995¹⁴, faptul că produsele secundare ale lipoxigenazei pot participa la procesele inflamatorii care duc la distrugerea comună a AR.

Caracteristica importantă a studiului nostru este faptul că pacienții noștri au obținut creșteri semnificative (+10,1°), în raza de mișcare a genunchiului, care au fost peste nivelul detectabil determinat prin analiza comparativă. Capacitatea de mobilizare a persoanelor cu osteoartrita genunchiului este compromisă, comparativ cu cea a persoanelor sănătoase. Walker, *et al*³³ au raportat faptul că flexia genunchiului la pacienții cu osteoartrită (98,6°) a fost redusă semnificativ comparativ cu comenzile (137,5°) din timpul tuturor activităților. Nu există date comparabile ale flexiei genunchiului pentru acizii grași mononesaturați și uleiuri de pește marin. Cu toate acestea, în comparație cu medicamente tradiționale utilizate pentru osteoartrita genunchiului, datele prezentate aici sunt echivalente. De exemplu, într-un studiu timpuriu care cerceta beneficiile naproxenului și diflunisalului, s-a demonstrat că pacienții cu osteoartrita genunchiului au obținut o îmbunătățire semnificativă în flexia genunchiului de 7,5° după 12 săptămâni³⁴. Un alt studiu a cercetat AINS tradiționale (de exemplu, etodolac și piroxicam), în boală degenerativă articulară a genunchiului. Îmbunătățirile de la 6,0° la 7,7° au fost raportate după 6 săptămâni de tratament³⁵. Un studiu recent a evaluat aceclofenacul și piroxicamul la pacienții cu osteoartrita genunchiului pe o perioadă de 2 luni³⁶. Acești pacienți au prezentat o îmbunătățire a flexiei genunchiului de 12,4° și 8,1°, respectiv. În plus, acești pacienți au prezentat o reducere a LAI. Pacienții cărora li s-a administrat aceclofenac au înregistrat o scădere de 4,6 puncte în timp ce pacienții tratați cu piroxicam au înregistrat o scădere de 5,0 puncte. Herrmann, *et al*³⁷ a raportat faptul că diclofenacul și oxaceprololul provocat scăderi ale LAI, după 21 de zile (-2,8 și -2,5, respectiv).

Pacienții care utilizează CFA în cadrul studiului nostru au observat o reducere (-5,0), în totalul LAI după 30 de zile, lucru care a rămas neschimbat după 68 de zile (-5,4). Analizată ca date continue, interacțiunea tratamentului general a avut tendința de a sugera o îmbunătățire ($p < 0,055$), comparativ cu grupul placebo. Cu toate acestea, regresia ordinală logistică a indicat un răspuns pozitiv aproape predominant în LAI cu grupul CFA, comparativ cu cel placebo. Este de remarcat faptul că analiza comparativă s-a dovedit concludentă pentru datele noastre referitoare la flexia genunchiului însă a sugerat că o creștere a dimensiunii eșantionului de grup ar fi adus beneficii setului de date LAI.

CFA a oferit ameliorarea stării, chiar și pentru acele persoane fizice care primeau, de asemenea, medicamente tradiționale (Tabelul 1). Aceste rezultate sunt cu atât mai impresionante cu cât un studiu de 5 ani publicat recent a indicat doar o îmbunătățire minimă a LAI (-0,53 puncte) la pacienții cărora li s-au administrat injecții intraarticulare cu un complex de peptide glicozaminoglican cu privire la comenzi (-1,53 puncte)³⁸.

Osteoartrita este cauzată de o combinație de factori mecanici, biochimici și genetici care duc la distrugerea cartilajului articular³⁹. Deoarece AINS, inclusiv noii inhibitori COX-2, au efecte secundare grave¹⁶⁻²¹, tot mai mulți pacienți sunt în căutarea unor tratamente netradiționale. Rezultatele multor dintre acestea nu au fost concludente⁴⁰, deși datele mai recente au arătat utilizarea benefică a glucozaminei⁴¹. Rezultatele obținute de noi sugerează că acizii grași cetilați sunt eficienți în ameliorarea simptomelor osteoartritei și, prin urmare, aceștia ar trebui să fie considerați o opțiune viabilă pentru tratamentul acestei afecțiuni.

În concluzie, utilizarea unui complex de acizi grași cetilați a îmbunătățit amplitudinea articulară și funcția genunchiului la pacienții cu osteoartrita genunchiului cu durată de 5 la 6 ani. Sunt asigurate studii suplimentare pentru a stabili dacă acești acizi grași modifică enzima 5-lipoxigenază prin mecanisme de substrat sau mecanisme inhibitoare și dacă modifică producția ulterioară de leucotriene.

MULȚUMIRI

Dorim să mulțumim Prof. Jack Bookout (PhD), Prof. Daniel Gallaher (PhD) și Dr. Robert Zurier, (MD), pentru perspectiva lor neprețuită folosită în timpul întocmirii prezentului manuscris. Dorim să mulțumim lui Kristee Emens-Hesslink pentru asistența sa editorială detaliată.

ANEXĂ

Întrebările indicelui algofuncțional Lequesne pentru osteoartrita genunchiului. Subiectul este rugat să răspundă pe o scară de 5 puncte Likert (0, 0,5, 1, 1.5, și 2; 0 înseamnă fără dificultate și 2 înseamnă cu dificultate sau disconfort).

Durere sau disconfort

1. În timpul somnului în timpul nopții
Niciuna sau nesemnificativă
Numai în timpul mișcării sau în anumite poziții
Fără nicio mișcare
 2. Rigiditate matinală sau durere regresivă după ridicare
1 minut sau mai puțin
Peste 1 minut însă mai puțin de 15 minute
15 minute sau mai mult
 3. După stat în picioare timp de 30 de minute
 4. În timpul mobilizării
Niciuna
Numai după mobilizarea pe o anumită distanță
Curând după mobilizarea inițială și din ce în ce mai mult pe măsură ce mobilizarea continuă
După mobilizarea inițială, constant
 5. În timpul ridicării din poziția șezând fără ajutorul mâinilor
 6. Distanța maximă de mers pe jos (poate merge fără durere)
Nelimitată
Mai mult de 1 km, însă cu limită
În jur de 1 km (0,6 mile) în aproximativ 15 minute
Între 500 și 900 m în aproximativ 8 până la 15 minute
Între 300 și 500 m
Între 100 și 300 m
Mai puțin de 100 m
Cu un baston sau o cârjă
Cu 2 bastoane sau 2 cârje
- Activitățile de zi cu zi
7. Capabil să urce o scară standard
 8. Capabil să coboare o scară standard
 9. Capabil să se ghemuiască sau să îngenuncheze
 10. Capabil să meargă pe teren accidentat

REFERENCES

1. Hornstra G. Dietary prevention of coronary heart disease. Effect of dietary fats on arterial thrombosis. *Postgrad Med J* 1980;56:563-70.
2. Dyerburg J. Platelet vessel wall interaction: influence of diet. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1981;294:373-81.
3. Dyerburg J, Bang HO. A hypothesis on the development of acute myocardial infarction in Greenlanders. *Scand J Clin Lab Invest* 1982;Suppl 161:7-13.
4. Horrobin DF. Low prevalences of coronary heart disease, psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid, a genetic variation of essential fatty acid metabolism or a combination of both? *Med Hypotheses* 1987;22:421-8.
5. Calder PC. The effects of fatty acids on lymphocyte functions. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:901-17.
6. Darlington LG, Stone TW. Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br J Nutr* 2001;85:251-69.

7. Calder PC, Zurier RB. Polyunsaturated fatty acids and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:115-21.
8. Kremer JM, Bigauoette J, Michalek AV, et al. Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1985;1:184-7.
9. Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, et al. Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Ann Intern Med* 1987;106:497-503.
10. Stammers T, Sibbald B, Freeling P. Efficacy of cod liver oil as an adjunct to non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in the management of osteoarthritis in general practice. *Ann Rheum Dis* 1992;51:128-9.
11. Kremer JM. N-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71 Suppl:349S-51S.
12. Diehl HW, May EL. Cetyl myristoleate isolated from swiss albino mice: an apparent protective agent against adjuvant arthritis in rats. *J Pharm Sci* 1994;83:296-9.
13. Iguchi K, Okumura N, Usui S, Sajiki H, Hirota K, Kiran K. Myristoleic acid, a cytotoxic component in the extract from *Serenoa repens*, induces apoptosis and necrosis in human prostatic LNCaP cells. *Prostate* 2001;47:59-65.
14. Bonnet C, Bertin P, Cook-Moreau J, Chable-Rabinovitch H, Treves R, Rigaud M. Lipoxygenase products and expression of 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein in human cultured synovial cells. *Prostaglandins* 1995;50:127-35.
15. Elders MJ. The increasing impact of arthritis on public health. *J Rheumatol* 2000;27 Suppl 60:6-8.
16. Rubin BR. Osteoarthritis. *J Am Osteopath Assoc* 2001;101 Suppl 4 Part 2:S2-5.
17. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984;310:563-72.
18. Sol AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991;114:307-19.
19. Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 1994;154:42-5.
20. Perneger TV, Wheaton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1675-9.
21. Guthann S, Rodriguez G, Raiford D. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997;8:18-24.
22. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:779-81.
23. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis: II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-6.
24. Whelan J. Antagonistic effects of dietary arachidonic acid and n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr* 1996;126:1086S-91S.
25. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71 Suppl 1:349S-51S.
26. Healy DA, Wallace FA, Miles EA, Calder PC, Newsholm P. Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids* 2000 35:763-8.
27. Mata P, Alonso R, Lopez-Farre A, et al. Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1347-55.

28. Perez-Jimenez F, Castro P, Lopez-Miranda J, et al. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis* 1999;145:351-8.
29. Granato D, Blum S, Rossle C, Le Boucher J, Malnoe A, Dutot G. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:113-8.
30. Adam JM, Raju J, Khalil N, Bird RP. Evidence for the involvement of dietary lipids on the modulation of transforming growth factor beta 1 in the platelets of male rats. *Mol Cell Biochem* 2000;211:145-52.
31. Patrick L, Uzick M. Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors, alpha-tocopherol, red yeast rice, and olive oil polyphenols. A review of the literature. *Altern Med Rev* 2001;6:248-71.
32. Steinhilber D. 5-Lipoxygenase: a target for anti-inflammatory drugs revisited. *Curr Med Chem* 1999;6:71-85.
33. Walker CR, Myles C, Nutton R, Rowe P. Movement of the knee in osteoarthritis. The use of electrogoniometry to assess function. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:195-8.
34. Deal CL, Moskowitz RW. Efficacy of diflunisal versus naproxen in osteoarthritis of the knee: an open study. *Clin Ther* 1986;9 Suppl C:1-14.
35. Dick WC, Bulstra S, Schardijn GH, Feenstra RM. Safety and efficacy of etodolac compared with piroxicam in patients with degenerative joint disease of the knee. *Clin Ther* 1992;14:517-26.
36. Busquier MP, Calero E, Rodriguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16:154-9.
37. Herrmann G, Steeger D, Klasser M, et al. Oxaceprol is a well-tolerated therapy for osteoarthritis with efficacy equivalent to diclofenac. *Clin Rheumatol* 2000;19:99-104.
38. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, Urbanova Z, Sedlackova M, Altman RD. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon[®]) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:335-42.
39. Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:459-65.
40. Houpt JB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydro-chloride in the treatment of pain on osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999;26:2423-30.
41. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.

